

t 51/5/1

1/5/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009390380 **Image available**

WPI Acc No: 1993-083859/199310

XRAM Acc No: C93-037225

New benzofuran carboxylic acid piperazide hydrochloride pregn. - by
boiling methyl-benzofuran carboxylic acid with thionyl chloride, rem
excess thionyl chloride and reacting with benzyl-piperazine

Patent Assignee: A MED PHARMACOLOGY RES INST (AMPH-R)

Inventor: KOZLOVSKAYA M M; VALDMAN A V; ZAGOREVSKII V A

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
SU 1074094	A1	19920423	SU 3479824	A	19820730	199310 B

Priority Applications (No Type Date): SU 3479824 A 19820730

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
SU 1074094	A1		5	C07D-405/12	

Abstract (Basic): SU 1074094 A

In tests on white mice psychoactivating effect was twice as h
that of the reference antidepressant (Imipramine). The cpd. also
a more marked antidepressant effect in eliminating reserpine-indu
behavioural depression in cats, reestablishing motivation without
causing aggression. LD50 was 410-450 mg/kg. The cpd., namely
3-methylbenzofuran- 2-carboxylic acid 4-benzylpiperazide hydrochl
is synthesised by boiling 3-methylbenzofuran- 2-carboxylic acid w
thionyl chloride. After separating off the excess thionyl chlorid
resultant acid chloride is reacted with N-benzylpiperazine to yie
new prod., whose structure is (I).

USE/ADVANTAGE - Possible use as antidepressant with greater
acitivity than Imipramine. Bul.15/23.4.92

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; BENZOFURAN; CARBOXYLIC; ACID; PIPERAZIDE; HYDROCHLO
PREPARATION; BOILING; METHYL; BENZOFURAN; CARBOXYLIC; ACID; THIONYL
CHLORIDE; REMOVE; EXCESS; THIONYL; CHLORIDE; REACT; BENZYL; PIPERAZ

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-405/12

International Patent Class (Additional): A61K-031/34

File Segment: CPI

?



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1074094** **A1**

(51) ⁵ C 07 D 405/12, A 61 K 31/34

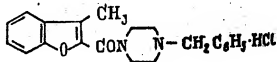
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



(21) 3479824/04
(22) 30.07.82
(46) 23.04.92. Бюл. № 15
(71) Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР
(72) А.Р. Вальдман, М.М. Коваловская, В.А. Загоревский, Д.А. Зыков, З.Л. Кирсанова, Н.А. Авдулов, В.В. Кушнарев, Д.Ю. Русаков, Н.И. Васетченкова, Т.А. Воронина и В.О. Никурадзе
(53) 547.722.03 (088.8)
(56) Машковский И.А., Полежаева А.И., Андреева Н.И. Химико-фармацевтический журнал, 1979, № 6, с. 19-29.

2
(54) ГИДРОХЛОРИД 4-БЕНЗИЛПИПЕРАЗИДА 3-МЕТИЛБЕНЗОФУРАН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
(57) Гидрохлорид 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты формулы



обладающий психотропной активностью.

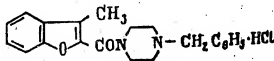
Изобретение относится к новому химическому соединению - гидрохлориду 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, обладающему психотропной активностью.

Указанное свойство предполагает возможность применения этого соединения в медицине.

Известен 4-бензилпиперазид бензофуран-2-карбоновой кислоты (бефуралин), обладающий антидепрессивной активностью.

Целью изобретения является расширение арсенала средств воздействия на живую организм.

Эта цель достигается новой химической структурой формулы I.



Соединение формулы I получают действием на 3-метилбензофуран-2-карбоновую кислоту хлористым тионилом с последующим удалением избытка хлористого тионила и взаимодействием полученного хлорангидрида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты с N-бензилпиперазином.

Пример. Гидрохлорид 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты.

1074094 A1

Кипятят 3,52 г (п,02 моль) 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты в 15 мл тионилхлорида в течение 1 ч. Избыток тионилхлорида отгоняют в вакууме, под конец три раза с добавлением абсолютного бензола. Остаток растворяют в 50 мл абсолютного бензола, к полученному раствору при перемешивании и охлаждении (температура бани от 0 до 2°C) прибавляют по каплям в течение 3-5 мин 3,52 г (0,02 моль) N-бензилпиперазина в 10 мл абсолютного бензола и смесь оставляют при комнатной температуре на ~16 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают абсолютным бензолом, получают 6,89 г (93,1%) гидроклорида 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, т.пл. 230-231°C (разл., абсолютный спирт).

Найдено, %: C 68,11; H 6,25;

N 7,76; Cl 9,40.

$C_{11}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$

Вычислено, %: C 68,00; H 6,26;

N 7,56; Cl 9,56.

R = 0,75 (ТСХ на пластинках DC-

Alufolien Al_2O_3 150 F 254 neutral, тип "T", метанол).

Фармакологические исследования проводились в опытах на беспородных кошках (самцы, весом 2,5-3,5 кг), белых мышах (18-20 г) и белых крысах (самцы, 200-250 г). Исследуемое вещество вводили интравенально однократно за 60 мин до начала опыта и повторно два раза в сутки в течение 4-15 сут.

Исследования показали, что гидроклорид 4-бензилпиперазида 4-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты обладает отчетливым психотропным действием.

При изучении действия вещества по методу Персолта, используемому для выявления психоактивирующего эффекта, показано, что время иммобилизации (отказ от деятельности) мышей, помещенных в цилиндр с водой, сокращается на фоне оптимальных доз вещества в 4-5 раз (табл.1). По данному тесту активирующее действие вещества в два раза превышает эффект имипрамина (эталонный антидепрессант) проявляется в дозах, в 10 раз меньших по сравнению с бефуралином (антидепрессант, аналог по химическому строению) и в значительно большем

диапазоне доз (2,5-25 мг/кг) по сравнению с имипрамином и бефуралином. При хроническом введении (20 сут, по 5 мг/кг два раза в день) психоактивирующее действие вещества, выявляемое по тесту Персолта, сохранялось. Время иммобилизации сокращалось на 62%, что превосходило эффект бефуралина (сокращение времени иммобилизации на 45%).

На модели депрессии поведения избегания электрошокового раздражения по тесту Анисмана вещество показало высокую антидепрессивную активность при хроническом введении (10 сут, по 5 мг/кг два раза в день). Латенция реакции избегания сократилась в 1,5 раза, что несколько превышало эффект бефуралина (сокращение латентного периода в 1,6 раза).

На модели депрессии эмоционально-поведенческой активности у кошек, вызванной введением резерпина 0,1 мг/кг подкожно (оценка психофизиологических составляющих эмоционального поведения производилась по комплексному методу с учетом зоосоциальных отношений в группе животных, использовалась унифицированная форма учета проявлений эмоционального поведения по пятибалльной системе) показана высокая активность вещества как антидепрессанта. Введение вещества в дозах 5-10 мг/кг в течение 2 сут (2 раза в день) полностью устраняло глубокую депрессию эмоционального поведения. Восстанавливалась мотивационная деятельность, реакции, связанные с достижением "цели" (пищи, мыши, выхода и др.). В меньшей степени устранялось психомоторное торможение.

Введение вещества кошкам (5 и 15 мг/кг) до резерпина (за 1,5-2 ч) предупреждает развитие депрессии эмоционального поведения.

В отличие от трициклических антидепрессантов (дезметилимипрамин, хлоримипрамин) вещество, оказывая антидепрессивное действие, не вызывает агрессивности, не усиливает конфликтности взаимодействия животных в группе. Соотношение страха и напряженности ослабляется (в дозах 5-15 мг/кг).

В опытах на мышах установлено, что соединение формулы I в дозе 25 мг/кг незначительно ослабляет

действие тетрабеназина (по тесту гипотермии) и незначительно ослабляет действие галоперидола (по антикаталептогенному эффекту) (табл.1). Данные свидетельствуют об умеренном центральном влиянии вещества на допамин и серотонинергические системы, именные введением тест-вещества.

Представленные данные свидетельствуют о высокой эмоцио- и психотропной активности соединения формулы I. Важно, что психоактивирующее действие проявляется при введении данного соединения животным, находящимися в состоянии угнетения и депрессии (модулируемое психопатологическое состояние).

Поведение нормальных (интактных) животных мало изменяется на фоне тех же доз нового вещества, что свидетельствует об отсутствии выраженных побочных психотропных эффектов. LD₅₀ составляет 410-450 мг/кг. Как видно из данных табл.2, поведение нормальных животных в "открытом поле" на фоне соединения формулы I не меняется незначительно, тогда как на фоне эталонного (бефуралин) угнетается. В дозах 25 и 50 мг/кг заявляемое вещество проявляет некоторое активирующее действие (увеличение числа актов груминга, вертикальной активности), тогда как бефуралин проявляет общеседативное действие.

Выявление нейрхимической направленности действия соединения формулы I было выполнено с использованием метода фармакологического анализа. Изучалось влияние вещества на накопление нейромедиаторов (норадреналина, допамина, серотонина) грубой синапсоматальной фракции мозга крыс и связывание вещества с модельными фосфолипидными мембранами (табл.3 и табл.4).

Для определения мембранотропности соединения оценивали его сродство к модельным фосфолипидным бислойным мембранам. Оценку осуществляли по изменению флуоресцентного зонда 1,8-АНО через 5 мин после добавления вещества на спектрофотометре с возбуждением флуоресценции при 360 нм и регистрации при 480 нм. Показано, что соединение формулы I

1074094

6

связывается с модельными фосфолипидными мембранами ($K_c = 0,61 \text{ мкм}^{-1}$; $K_c \cdot N_{99} = 18,2 \text{ мкм}^{-1}$; $\Delta F/\Delta C = 0,25 \text{ мкм}^{-1}$). Суммарное сродство к этим мембранам по сравнению с бефуралином и имипранином больше (табл.3)

При изучении влияния вещества на синапсоматальный транспорт нейромедиаторов мозга крыс установлено, что заявляемое вещество в используемых концентрациях в большей степени уменьшает накопление допамина, чем норадреналина и более всего серотонина. По влиянию на захват норадреналина и серотонина по активности близок к имипрану, а по влиянию на захват допамина превосходит его в 1,5 раза. Бефуралин незначительно снижает накопление только норадреналина в данной концентрации. На серотонин и допамин практически не влияет в концентрации 50 мкм.

В сравнении с известным и широко применяемым в психиатрии препаратом имипранином (иминазин) соединение формулы I обладает более выраженным антидепрессивным действием на модели депрессии эмоционального поведения у кошек, вызванной введением резерпина. Восстанавливая мотивационную целенаправленную деятельность, препарат не повышает агрессивности, не расширяет спектр проявлений отрицательных эмоций, что может наблюдаться при введении трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы. С увеличением дозы вещество оказывает легкое седативное и анксиолитическое, транквилизирующее действие, что расширяет сферу показаний для его применения (при эмоциональном напряжении, страхе). Вещество оказывает меньший эффект на ориентировочно-исследовательское поведение по сравнению с бефуралином, имеет менее выраженные проявления неврологического дефицита, малую токсичность. Терапевтическая широта значительно поражена по сравнению с имипранином и бефуралином. Подобно имипрану, вещество ингибирует захват допамина и мало влияет на захват норадреналина в отличие от имипрана. Захват серотонина изменяется также в меньшей степени.

Т а б л и ц а 1

Показатель	Соединение формулы I		Бефуралин	
	доза, мг/кг	эффект	доза, мг/кг	эффект
Психостимулирующее действие по методу Персолта	2,5 5,0 25	37±19 39±8 55±10	2,5 50 100	125±16 127±12 93±5
Антагонизм с тетрабеназином (40 мг/кг) по гипотермическому эффекту (регистрация через 4 ч)	10	31,0±1,3	10	36,6±0,7
	25	35,1±1,3	10	35,7±1,3
	50	34,0±1,0	50	36,4±0,7
	Контроль (физиологический раствор)			
		33,1±1,0		33,1±1,0
Антагонизм с галоперидолом по антикаталептогенному эффекту (регистрация через 60 мин), % (за 100% принята длительность каталепсии 60 с)	10	44±9	10	27±6
	25	38±2	25	22±5
	40	104±17	50	35±0,7

Т а б л и ц а 2

Испытуемое соединение	Доза мг/кг	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Количество обследованных отверстий	Груминг
Контроль		100±27	100±29	100±26	100±31
Бефуралин	10	220±59	80±28	178±46	96±30
	25	97±26	54±15	61±16	33±10
	50	138±37	150±43	76±20	-
Соединение формулы I	10	60±16	150±43	55±14	280±97
	25	98±26	101±43	144±37	169±52
	50	84±23	192±56	65±17	300±93

П р и м е ч а н и е. За 100% принимали 80,2±22 пересеченных квадратов, 5,2±1,5 стоек, 12,8±3,3 обследуемых отверстий и 0,6±0,2 актов груминга за 3 мин.

Т а б л и ц а 3

Испытуемое соединение	Концентрация (мкМ)	Захват, % от контроля		
		норадреналин	дофамин	серотонин
Контроль	-	100±0	100±9	100±9
Соединение формулы I	50	60±7	43±5	37±4
Имипрамин	50	57±6	69±7	31±2

Т а б л и ц а 4

Испытуемое соединение	Константа связывания K_s , мкМ^{-1}	$K_s \cdot N_{\text{уд}}^*$, мкМ^{-1}	Изменение флуоресценции $\Delta F/\Delta C$, мкМ^{-1}
Соединение формулы I	0,61	18,2	0,25
Имипрамин	0,137	9,1	0,5

* $N_{\text{уд}}$ - удельное число центров связывания.

Редактор Т. Шарганова Составитель Т. Ульябина
Техред М.Моргентал Корректор И. Эрдейи

Заказ 2310 Тираж Подписное
ВЧИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101